

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 27 March 2001 (27.03.01)	
International application No. PCT/EP00/06464	Applicant's or agent's file reference 9934433-vehg
International filing date (day/month/year) 07 July 2000 (07.07.00)	Priority date (day/month/year) 22 July 1999 (22.07.99)
Applicant BÖTTCHER, Henning et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

23 January 2001 (23.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 March 2001 (30.03.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9934433-vehg	
International application No. PCT/EP00/06464	International filing date (day/month/year) 07 July 2000 (07.07.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☒ the common representative

Name and Address

MERCK PATENT GMBH
D-64271 Darmstadt
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

06151/ 72-2683

Facsimile No.

06151/ 72-7191

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

06151/ 72-2683

Facsimile No.

06151/ 72-7191

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Februar 2001 (01.02.2001)

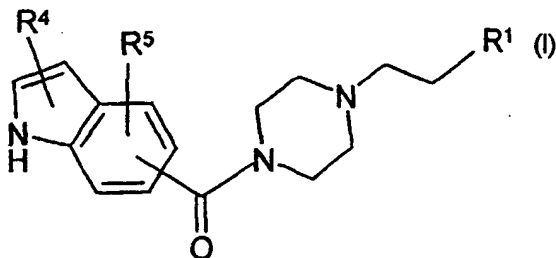
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/07435 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 403/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
D-64271 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06464
- (22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2000 (07.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 34 433.7 22. Juli 1999 (22.07.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖTTCHER, Hen-
ning [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 13, D-64287
Darmstadt (DE); GREINER, Hartmut [DE/DE]; Kreuzs-
trasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE); HARTING,
Jürgen [DE/DE]; Rodinghweg 15, D-64287 Darmstadt
(DE); BARTOSZYK, Gerd [DE/DE]; Kreuzstrasse 57,
D-64331 Weiterstadt (DE); SEYFRIED, Christoph
[DE/DE]; Mathildenstrasse 6, D-64342 Seeheim-Jugen-
heim (DE); VAN AMSTERDAM, Christoph [DE/DE];
Schepp Allee 47, D-64295 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: N-(INDOLCARBONYL)-PIPERAZIN DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: N-(INDOLCARBONYL)-PIPERAZINDERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R⁴ and R⁵ have the meaning given in Claim 1. Said compounds are potent 5-HT_{2A}-antagonists and are suitable for the treatment of psychosis, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, e.g. nervous bulimia and anorexia, and premenstrual syndrome and/or for positively influencing compulsive behaviours (obsessive-compulsive disorder, OCD).

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

WO 01/07435 A2

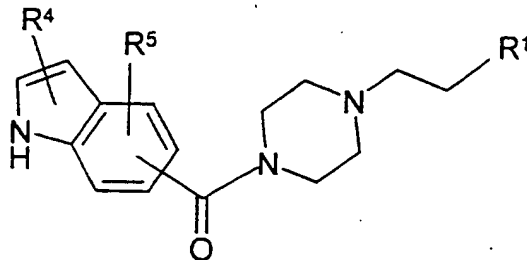
Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

64271 Darmstadt

N-(Indolecarbonyl)piperazine derivatives

N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R¹ einen unsubstituierten oder durch R² und/oder R³ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het¹,

R², R³ jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA, OH, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

Het¹ ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A} Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskureve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben.

Ähnliche Piperazinderivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind z.B. in der EP 0431945 offenbart. Andere Indolcarbonylderivate mit analgetischen Eigenschaften sind in der EP 0599240 beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Veränderungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyramidalen Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuro-

leptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136). Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitätszuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltenszuständen (z.B. WO 9524194).

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind die N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

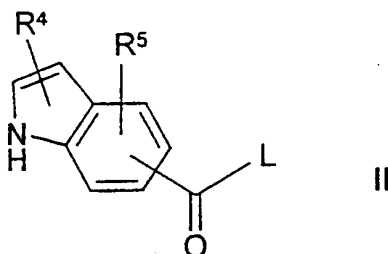
Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

5

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei (1*H*-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

10 a) eine Verbindung der Formel II

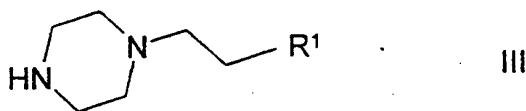
15



20

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
und R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

25



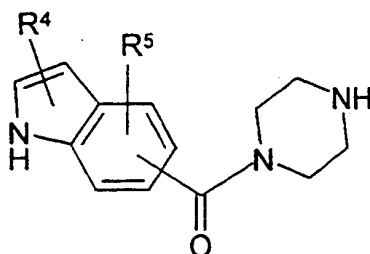
30

worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt,

oder

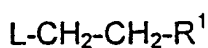
b) eine Verbindung der Formel IV

35



IV

worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel V



V

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R^1 die in Anspruch 1
angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

c) gegebenenfalls einen der Reste R^1 , R^4 und/oder R^5 in einen anderen
Rest R^1 , R^4 und/oder R^5 umwandelt, indem man beispielsweise eine
OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine
CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt,

und/oder eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer
Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I
gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und
Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon
ausgeschlossen ist, als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der
Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen
Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer
Wirkung.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze.

- 5 Der Indolring kann auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein. Isatin ist ein in 2- und 3-Stellung durch Oxo substituiertes Indol = Indol-2,3-dion.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

- 10 Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, ferner Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

- 20 Acyl hat vorzugsweise 1-6 C-Atome und bedeutet z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, ferner Trifluoracetyl oder Pentafluorpropionyl.

Alkylen ist Propylen, Butylen oder Pentylen.

- 25 OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

- 30 R^1 ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-

(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Tri-chlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluor-methyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

R¹ ist auch Het¹.

Het¹ ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisox-

azolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll.

5

R¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl und 2- oder 3-Furyl.

10

R⁴, R⁵ bedeuten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise H, Hal, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Hydroxy, ferner Cyan oder Acyl.

15

R⁴ bedeutet vorzugsweise H, Hal, A, OA, OH, CN oder Acyl. R⁵ bedeutet vorzugsweise H.

20

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen der R¹-CH₂-CH₂-piperazin-carbonyl-Rest die 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Indolrings substituiert.

25

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und

worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30

in Ia R¹ Phenyl bedeutet;

in Ib R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

35

in Ic R¹ einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹ bedeutet;

	in Id	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ bedeutet;
5	in Ie	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
10		Het ¹	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeutet;
15	in If	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
20		R ⁴ , R ⁵ Het ¹	jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeutet;
25	in Ig	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
30		R ⁴ , R ⁵ R ⁴ und R ⁵ Het ¹	jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl, bedeutet;
35	in Ih	R ¹	unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ ,
		R ⁴	H, Hal, CN, Acyl oder A,
		R ⁵	H,
		R ⁴ und R ⁵	zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

- Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
oder A substituiertes Thienyl oder Furyl,
bedeutet;
- 5 in li R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes
Phenyl oder Naphthyl
oder Het¹,
R⁴ H, Hal, CN, Acyl, A oder CONH₂,
R⁵ H,
10 R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal
oder A substituiertes Thienyl oder Furyl,
bedeutet,
und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein
15 kann.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden herge-
stellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl,
20 Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart;
Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind,
und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umset-
zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich
bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25 Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünsch-
tenfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reak-
tionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der
Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise
30 durchzuführen.

In den Verbindungen der Formel II und V ist der Rest L vorzugsweise Cl
oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktions-
fähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere
35 Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit
6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-

Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

5 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

10 Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie 15 Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise 20 eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, 25 Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

30 Desweiteren kann man Verbindungen der Formel I herstellen, indem man Amine der Formel IV mit einer Komponente der Formel V enthaltend den Rest R¹ umsetzt.

35 Die jeweiligen Komponenten sind in der Regel bekannt oder können wie schon beschrieben nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

5 Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

15 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnis-

20 störungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

25 Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit

30 den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen,

35 vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes

oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

- 5 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe
10 enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

- Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro
15 Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

- Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel
20 vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit
25 der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

- 30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte
35 zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt

ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Beispiel A1

5

Herstellung einer Suspension von 5-HT_{2A} Rezeptoren:

Frontaler Rattencortex wird in eiskaltem Puffer homogenisiert. Das Homogenat wird 10 Minuten bei 4°C und 50000 X zentrifugiert. Das Pellet wird in 2,5 ml eiskaltem Trispuffer resuspendiert, mit 10 ml zusätzlichem

10 Puffer aufgefüllt und wie beschrieben zentrifugiert. Danach wird das Pellet in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, das 60 mg Material/ml enthält.

In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, 100 µl einer 5 nM Lösung von [³H]Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Testverbindung

15 (Konzentration im Bereich von 10⁻⁵ bis 10⁻¹⁰ Mol pro Liter) gegeben und mit Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen der Röhrchen in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfilter unter

20 Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer gewaschen und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werden mittels Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillatorflüssigkeit analysiert.

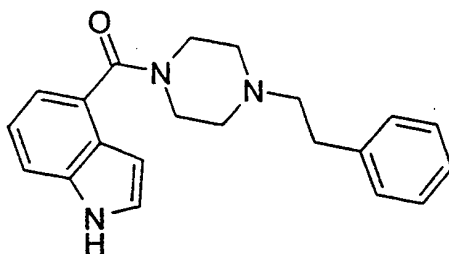
Beispiel 1

25

Eine Lösung von 2,0 g 4-Carboxyindol und 8,1 g 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid in 60 ml N-Methylpyrrolidon (NMP) wird mit einer Lösung von 2,36 g 4-Phenethyl-piperazin und 8,2 g Ethyl-diisopropylamin (EDIPA) in 20 ml NMP versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

30 Man arbeitet wie üblich auf und erhält das Rohprodukt. Dieses wird in Aceton gelöst und mit wässriger Salzsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt. Nach Trocknung erhält man 4,59 g (1H-Indol-4-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid

35



, F. 289,3°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 10 (1*H*-Indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 250°;
(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
15 (1*H*-Indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 166-168°;
- (1*H*-Indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
20 (1*H*-Indol-5-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Formyl-1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 240,9°;
- 25 (1*H*-Indol-6-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 284,0-284,4°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid,
30 F. 204,2-205,7°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 251,0-252,5°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
35 Hydrochlorid, F. 240-241°;
(3-Formyl-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

- (3-Cyan-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 280°;
- 5 (1*H*-Indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid, F.
221°;
- (1*H*-Indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 274°;
- (1*H*-Indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
10 (1*H*-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 251,0-252,5°;
- (1*H*-Indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Formyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 287°;
- 15 (3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. >300°;
- (2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
(2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
20 methanon, 86,5-89°;
- (2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
- (2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
25 (2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
- (6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-
methanon, Hydrochlorid, F. 235-237°;
- 30 (6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
- (6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
- (6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-
35 1-yl]-methanon,

(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,

5

(3-Formyl-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 279,3°;

(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 257,5-259,0°;

10

(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 266-267°;

(3-Cyan-1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 210°;

15

(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(naphth-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 284,0-285,5°;

(3-Cyan-1*H*-indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,, Hydrochlorid, F. 284,0-285,5°;

(3-Cyan-1*H*-indol-4-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 213-215,5°;

20

(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 212,5-214°;

(3-Aminocarbonyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 280-281°;

(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

25

Methansulfonat, F. 212,5-214°;

(3-Cyan-1*H*-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 301,5-303,0°;

(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Methansulfonatd, F. 294,7-297°;

30

(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,4-difluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 295,6-297,0°;

7-[4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-carbonyl]-1*H*-indole-2,3-dion.

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese
20 Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
30 enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant
35 und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5 **Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10

15

20

25

30

35

worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel V

$$5 \qquad \text{L-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^1 \qquad \text{V}$$

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R¹ die in Anspruch 1
angegebene Bedeutung hat,

10

umsetzt.

oder

15

c) gegebenenfalls einen der Reste R^1 , R^4 und/oder R^5 in einen anderen Rest R^1 , R^4 und/oder R^5 umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

20

und/oder
eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in
eines ihrer Salze umwandelt.

25

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1*H*-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, als Arzneimittel.

30

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

35

5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit,

Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 15 8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
- 20

25

30

35

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

RECEIVED
JUN 09 2003
TECH CENTER 1
WIPO
1000/2900
PCT

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9934433-vehg	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06464	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D403/00		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 23/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-21 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-8 eingegangen am 06/07/2001 mit Schreiben vom 04/07/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06464

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 99 11641 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt

D2: EP-A-0 320 983 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 21. Juni 1989 (1989-06-21) in der Anmeldung erwähnt

D3: EP 599240 A

2. Begründete Feststellung nach Art. 35(2) PCT hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung (Referenz zu Punkt V)

Die vorliegende internationale Anmeldung beansprucht N-(Indolcarbonyl)-piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), siehe Seite 1, mit 5-HT_{2a}-Rezeptor-antagonistischen Eigenschaften.

2.1 Neuheit

Der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung unterscheidet sich von den Dokumenten D1 und D2 durch den **Piperazin-methanon-Substituenten**.

Die Anmelderin hat in ihrem Schreiben vom 04.07.2001

- die Bedeutung von R⁵=H beschränkt und
- den Disclaimer in Anspruch 1 um die in D3 auf Seite 7, Zeile 46 genannte Verbindung erweitert.

Die Beschränkung auf R⁵=H wird als eine die Neuheit ber D3 herstellende Auswahl angesehen (siehe Definition von X in D3, Anspruch 1).

Somit wird Neuheit für Ansprüche 1-8 im Sinne von Art. 33(2) PCT anerkannt.

2.2 Erfinderische Tätigkeit

Aus **struktureller** Sicht ist Dokument D3 als nächstliegender Stand der Technik anzusehen. Dieses Dokument offenbart überlappende Verbindungen als Analgetika (siehe u.a. Anspruch 6 in D3). Jedoch erhält der Fachmann aus dem zitierten Stand der Technik keinen Hinweis, daß die in D3 offenbarten Verbindungen auch 5-HT_{2a}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften besitzen könnten.

Somit ist Dokument D2, welches Piperidin-Verbindungen mit der **gleichen biologischen Aktivität** wie die vorliegende Anmeldung offenbart, als nächstliegender Stand der Technik anzusehen.

Die mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, weitere Verbindungen mit der gleichen biologischen Aktivität bereitzustellen.

Die Lösung dieser Aufgabe ausgehend von D2 besteht

- in **Indol** bzw. **Isatin** anstatt Phenyl als Zentralbaustein
- in **Piperazin-methanon** anstatt **Piperidin-methanon** als Substituent.

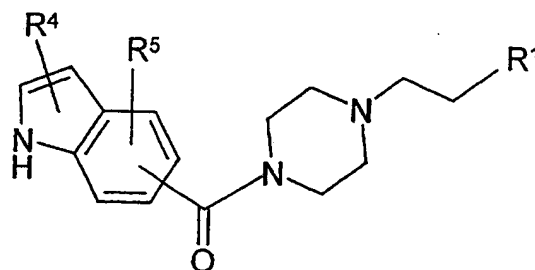
Zwar beschreibt Dokument D1 Indol-Derivate mit 5-HT_{2a}-Rezeptor-antagonistischen Eigenschaften, doch weisen diese Verbindungen zusätzlich noch einen Phenylrest am 5-Ring auf. Somit erhält der Fachmann aus D2 und D3 keinen Hinweis, daß Verbindungen mit einem Indol- bzw. Isatin-Grundkörper und einem Piperazin-methanon-substituenten entsprechend der vorliegenden Anmeldung 5-HT_{2a}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften könnten.

Somit wird für den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung **erfinderische Tätigkeit in Sinne von Art. 33(3) PCT** anerkannt, da die Anmelderin in ihrem Schreiben vom 04.07.2001 als überraschend zu bewertende 5-HT_{2a}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften repräsentativer Verbindungen der vorliegenden Anmeldung belegt hat.

3. **Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung** (Referenz zu Punkt VIII)
 - 3.1 Die Anmelderin hat in ihrem Schreiben vom 04.07.2001 ausgeführt, daß R⁴ nicht in Verbindung mit einem Isatin-Grundkörper auftreten kann. Die Erfordernisse des Art. 6 PCT werden als erfüllt angesehen.
 - 3.2 Anspruch 7 erfüllt die Erfordernisse des Artikels 6 PCT insofern nicht, als die Angaben bezüglich der medizinischen Indikation und somit der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

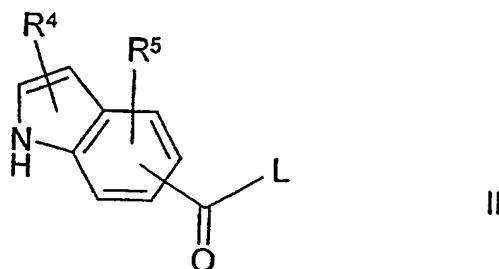
- R^1 einen unsubstituierten oder durch R^2 und/oder R^3 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het^1 ,
- R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,
- R^4 H, CN, Acyl, Hal, A, OA, OH, $CONH_2$, $CONHA$ oder $CONA_2$,
- R^5 H
- R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
- Het^1 ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
- A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
- Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

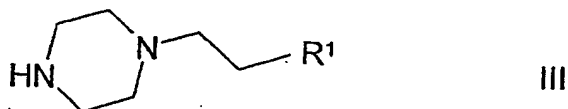
und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon und 1-((5-Methoxy-1H-indol-7-yl)-carbonyl)-4-(2-phenylethyl)-piperazin ausgeschlossen sind.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei (1*H*-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon und 1-((5-Methoxy-1*H*-indol-7-yl)-carbonyl)-4-(2-phenylethyl)-piperazin ausgeschlossen sind, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



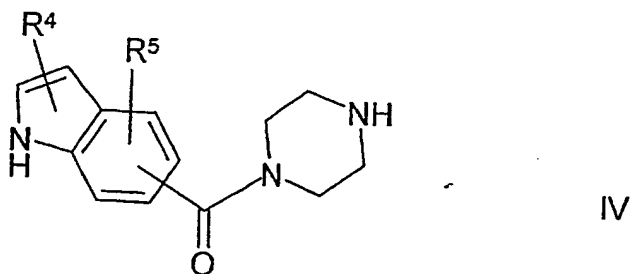
worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



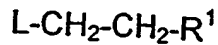
worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



V

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

c) gegebenenfalls einen der Reste R^1 , R^4 und/oder R^5 in einen anderen Rest R^1 , R^4 und/oder R^5 umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

und/oder

eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon und 1-((5-Methoxy-1H-indol-7-yl)-carbonyl)-4-(2-phenylethyl)-piperazin ausgeschlossen sind, als Arzneimittel.
4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit,

Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Februar 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/07435 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/08,
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 409/12, 209/12, 209/42,
209/88, 209/38

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06464

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2000 (07.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 34 433.7 22. Juli 1999 (22.07.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BÖTTCHER, Hen-
ning [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 13, D-64287
Darmstadt (DE). GREINER, Hartmut [DE/DE]; Kreuz-
strasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). HARTING,
Jürgen [DE/DE]; Rodinghweg 15, D-64287 Darmstadt
(DE). BARTOSZYK, Gerd [DE/DE]; Kreuzstrasse 57,
D-64331 Weiterstadt (DE). SEYFRIED, Christoph
[DE/DE]; Mathildenstrasse 6, D-64342 Seeheim-Jugen-
heim (DE). VAN AMSTERDAM, Christoph [DE/DE];
Schepp Allee 47, D-64295 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

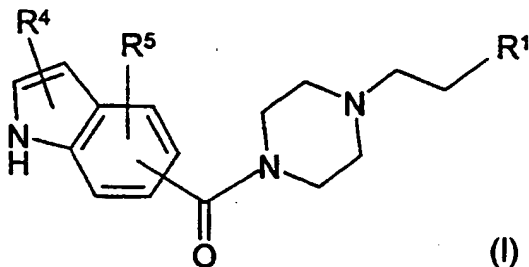
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 16. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: N-(INDOLCARBONYL)-PIPERAZIN DERIVATIVES ALS 5-HT_{2A}-RECEPTOR LIGANDS

(54) Bezeichnung: N-(INDOLCARBONYL)-PIPERAZINDERIVATE ALS 5-HT_{2A}-REZEPTOR LIGANDEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula
(I) wherein R¹, R², R⁴ and R⁵ have the meaning given in Claim
1. Said compounds are potent 5-HT_{2A}-antagonists and are
suitable for the treatment of psychosis, schizophrenia, depression,
neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease,
amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's
disease, eating disorders, e.g. nervous bulimia and anorexia,
and premenstrual syndrome and/or for positively influencing
compulsive behaviours (obsessive-compulsive disorder, OCD).

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R¹,
R², R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich zur Behand-
lung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher
Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenst-
rualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

WO 01/07435 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P43/00 C07D409/12 C07D209/12
 C07D209/42 C07D209/88 C07D209/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 11641 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application page 1, line 1 - line 12; claim 1	1,3,4
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 21 June 1989 (1989-06-21) cited in the application page 9, line 53 - line 58; claim 1	1,3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2001

Date of mailing of the international search report

30/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9911641	A	11-03-1999	AU	8871898 A	22-03-1999
EP 320983	A	21-06-1989	US	5093341 A	03-03-1992
			AT	124397 T	15-07-1995
			AU	2700088 A	22-06-1989
			CA	1322007 A	07-09-1993
			CN	1033805 A	12-07-1989
			DE	3854077 D	03-08-1995
			DE	3854077 T	02-11-1995
			DK	698088 A	18-06-1989
			ES	2076155 T	01-11-1995
			FI	885827 A	18-06-1989
			GR	3017481 T	31-12-1995
			HU	52051 A	28-06-1990
			HU	203534 B	28-08-1991
			HU	50121 A,B	28-12-1989
			IE	66733 B	24-01-1996
			JP	1197469 A	09-08-1989
			JP	2835731 B	14-12-1998
			NO	174503 B	07-02-1994
			NZ	227323 A	29-01-1991
			PH	27447 A	02-07-1993
			PH	27519 A	18-08-1993
			PT	89249 A,B	29-12-1989
			US	5166211 A	24-11-1992
			US	5286866 A	15-02-1994
			ZA	8809281 A	27-09-1989

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P43/00 C07D409/12 C07D209/12
C07D209/42 C07D209/88 C07D209/38

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 11641 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 - Zeile 12; Anspruch 1	1,3,4
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 21. Juni 1989 (1989-06-21) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 53 - Zeile 58; Anspruch 1	1,3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9911641	A	11-03-1999	AU	8871898 A	22-03-1999
EP 320983	A	21-06-1989	US	5093341 A	03-03-1992
			AT	124397 T	15-07-1995
			AU	2700088 A	22-06-1989
			CA	1322007 A	07-09-1993
			CN	1033805 A	12-07-1989
			DE	3854077 D	03-08-1995
			DE	3854077 T	02-11-1995
			DK	698088 A	18-06-1989
			ES	2076155 T	01-11-1995
			FI	885827 A	18-06-1989
			GR	3017481 T	31-12-1995
			HU	52051 A	28-06-1990
			HU	203534 B	28-08-1991
			HU	50121 A, B	28-12-1989
			IE	66733 B	24-01-1996
			JP	1197469 A	09-08-1989
			JP	2835731 B	14-12-1998
			NO	174503 B	07-02-1994
			NZ	227323 A	29-01-1991
			PH	27447 A	02-07-1993
			PH	27519 A	18-08-1993
			PT	89249 A, B	29-12-1989
			US	5166211 A	24-11-1992
			US	5286866 A	15-02-1994
			ZA	8809281 A	27-09-1989

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9934433-vehg	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06464	International filing date (day/month/year) 07 July 2000 (07.07.00)	Priority date (day/month/year) 22 July 1999 (22.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/08, A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 409/12, 209/12, 209/42, 209/88, 209/38		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 January 2001 (23.01.01)	Date of completion of this report 30 July 2001 (30.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No:

PCT/EP00/06464

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-21 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 1-8 _____, filed with the letter of _____ 04 July 2001 (04.07.2001)
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents:

- D1: WO-A-99/11641 (MERCK SHARP & DOHME LTD.),
11 March 1999 (1999-03-11), mentioned in the
application
- D2: EP-A-0 320 983 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS
INC.), 21 June 1989 (1989-06-21), mentioned in
the application
- D3: EP-A-0 599 240.

2. The present international application lays claim to N-(indolcarbonyl)-piperazine derivatives of general Formula (I) (see page 1) with 5-HT_{2A} receptor antagonistic properties.

2.1 Novelty

The subject matter of the present application differs from D1 and D2 by the **piperazine-methanone substituents**.

In his letter of 4 July 2001, the applicant

- has restricted the meaning of R⁵ = H; and
- , extended the disclaimer in Claim 1 to cover the compound indicated on page 7, line 46, of D3.

The restriction to $R^5 = H$ is regarded as a choice that establishes novelty over D3 (see definition of X in D1, Claim 1).

Novelty is therefore recognised for Claims 1-8 (PCT Article 33(2)).

2. **Inventive step**

From a structural point of view, D3 should be regarded as the closest prior art and discloses overlapping compounds useful as analgesic agents (see, *inter alia*, Claim 6 of D3). However, the cited prior art does not indicate to a person skilled in the art that the compounds disclosed in D3 could also possess 5-HT_{2A} receptor antagonistic properties.

D2, which discloses piperidine compounds having the same biological activity as the present application, should therefore be considered the closest prior art.

The present invention can therefore be considered to address the problem of providing further compounds with the same biological activity.

Proceeding from D2, the solution to this problem consists in providing

- indole or isatine instead of phenyl as central component;
- piperazine-methanone instead of piperidine-methanone as substituent.

Although D1 describes indole derivatives with 5-HT_{2A} receptor antagonistic properties, those compounds

additionally possess a phenyl group in the 5-ring. D2 and D3 therefore do not indicate to a person skilled in the art that compounds having an indole or isatine basic body and a piperazine-methanone substituent, as defined in the present application, could possess 5-HT_{2A} receptor antagonistic properties.

An inventive step is therefore recognised for the subject matter of the present application (PCT Article 33(3)), since the applicant has demonstrated in his letter of 4 July 2001 that representative compounds as defined in the present application show 5-HT_{2A} receptor antagonistic properties which can be considered surprising.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 3.1 The applicant has explained in his letter of 4 July 2001 that R⁴ cannot occur in combination with an isatine basic body. The requirements of PCT Article 6 are considered to be met.
- 3.2 Claim 7 does not meet the requirements of PCT Article 6 because the medicinal indications and hence the subject matter for which protection is sought are not clearly defined.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AM DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9934433-vehg	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/06464	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/07/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/07/1999
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

N- (INDOLCARBONYL-) PIPERAZINDERIVATE ALS 5-HT_{2A}-REZEPTOR LIGANDEN

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---



wie vom Anmelder vorgeschlagen



keine der Abb.



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 00/06464

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGS-GENSTANDES

IPK 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P43/00 C07D409/12 C07D209/12
 C07D209/42 C07D209/88 C07D209/38

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 11641 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 - Zeile 12; Anspruch 1 ---	1,3,4
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 21. Juni 1989 (1989-06-21) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 53 - Zeile 58; Anspruch 1 -----	1,3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06464

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9911641	A	11-03-1999	AU	8871898 A	22-03-1999
EP 320983	A	21-06-1989	US	5093341 A	03-03-1992
			AT	124397 T	15-07-1995
			AU	2700088 A	22-06-1989
			CA	1322007 A	07-09-1993
			CN	1033805 A	12-07-1989
			DE	3854077 D	03-08-1995
			DE	3854077 T	02-11-1995
			DK	698088 A	18-06-1989
			ES	2076155 T	01-11-1995
			FI	885827 A	18-06-1989
			GR	3017481 T	31-12-1995
			HU	52051 A	28-06-1990
			HU	203534 B	28-08-1991
			HU	50121 A, B	28-12-1989
			IE	66733 B	24-01-1996
			JP	1197469 A	09-08-1989
			JP	2835731 B	14-12-1998
			NO	174503 B	07-02-1994
			NZ	227323 A	29-01-1991
			PH	27447 A	02-07-1993
			PH	27519 A	18-08-1993
			PT	89249 A, B	29-12-1989
			US	5166211 A	24-11-1992
			US	5286866 A	15-02-1994
			ZA	8809281 A	27-09-1989